UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1949-1950. — N° 350

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU POUVOIR ANAGOTOXIQUE DE QUELQUES SOLUTIONS DE SELS MINÉRAUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "PHARMACIE"

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 mars 1950

PAR

Pierre-Charles-Albert LIDON

Né à AGEN (Lot-et-Garonne), le 6 avril 1923

Examinateurs de la Thèse :

- MM. CREYX, professeur ..... *Président.*
- CHELLE, professeur ..... *Juges.*
- CASTAGNOU, professeur ..... *Juges.*
- CAZAUX, maître de conf. agrégé. *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1950

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0070

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1949-1950. — N° 350

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU POUVOIR ANAGOTOXIQUE DE QUELQUES SOLUTIONS DE SELS MINÉRAUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention " PHARMACIE "

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 mars 1950

PAR

Pierre-Charles-Albert LIDON

Né à AGEN (Lot-et-Garonne), le 6 avril 1923

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

CHELLE, professeur .....

CASTAGNOU, professeur ..... *Juges.*

CAZAUX, maître de conf. agrégé.

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1950

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. R. DUPÉRIÉ.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL.

PROFESSEURS :

	MM.		MM
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
id	CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	MASSE.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie	VILLEMIN.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Anatomie générale et histologie.	N...	Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Chimie	CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Matière médicale	GOLSE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	BROUSTET.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie) ; MESNARD (Pharmacie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		M
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM
Médecine générale	SARIC.	id.	CHASTRUSSE.
id	DUBARRY.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	F.-J. TRAISSAC	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BERGOUIGNAN.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chirurgie générale	LÉVY.	Histologie	MAYER.
id.	POUYANNE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LAUMONIER	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Chimie biologique	TAYEAU.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Obstétrique	MAHON.	Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	MAHON.	Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.
Puériculture	N...	Chimie biologique	NEUZIL.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI. COUSTOU.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Anatomie	RIGAUD.	id.	VILLAR.
Chimie minérale	BABIN.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Cryptogamie	LAUBIE.	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE DE STAGE

MONSIEUR ANDRÉ FILLOL

A Monsieur Pierre CAZAUX

Maître de conférences agrégé,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

Recours infatigable de notre inexpérience... Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A NOS JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous permit de mener à bien cette thèse et nous a fait le très grand honneur de la présider. En hommage de respectueuse gratitude.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

POUVOIR ANAGOTOXIQUE

DE QUELQUES SOLUTIONS DE SELS MINÉRAUX

AVANT-PROPOS

Dans l'ensemble de travaux sur l'agotoxie et l'anagotoxie des eaux minérales poursuivis sous la direction de M. le Professeur M. Creyx, nous avons été chargé de commencer la recherche du pouvoir anagotoxique de quelques sels minéraux isolés ou groupés dans des solutions complexes en proportions diverses. L'essentiel des résultats et des conclusions de ces travaux a été réuni par M. P. Cazaux dans sa thèse de doctorat ès sciences [1].

Il résultait des recherches de nos prédécesseurs que la plupart des ions minéraux possèdent une action dans ces phénomènes. Mais ces recherches portaient sur des eaux minérales naturelles, solutions d'une grande complexité. Une étude disjonctive de leurs composants permettait seule d'espérer saisir les effets propres à chacun.

On sait que les importants travaux de Billard attirèrent l'attention sur le pouvoir anagotoxique des eaux minérales [2]. D'autres auteurs, tels Perrin et Cuénot, Violle et Giberton, se penchèrent plus précisément sur l'action de divers électrolytes [3-4]. Les

méthodes qu'ils utilisèrent diffèrent de celle constamment employée par M. Creyx et ses élèves, et, de ce fait, les résultats qu'ils obtinrent n'ont pu nous fournir que quelques points de comparaison.

Nous ne saurions commencer l'exposé de nos travaux sans exprimer notre gratitude à M. le Professeur M. Creyx, qui, après avoir bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, n'a cessé de nous manifester l'intérêt qu'il portait à ces recherches. M. Pierre Cazaux, qui en fut constamment le guide patient, M. Paul Blanquet, qui nous aida de ses conseils, ont grande part à notre reconnaissance.

Nous n'oublierons pas de rendre hommage au dévouement de M. Louis Cauquil.

Nous évoquerons enfin l'amitié qui nous lia, et nous lie, à nos compagnons de travail : Jean Canellas, Roger Lagadec, Jean Rigal et Maurice Paul.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

1° Description des méthodes employées :

Nous avons effectué la détermination du pouvoir anagotoxique des solutions au moyen de la méthode mise au point par MM. Creyx et P. Cazaux [5-6].

Le toxique utilisé est le chlorhydrate de morphine. Nous mettions en solution la quantité voulue de ce sel dans 10 à 12 cm³ environ d'eau bidistillée. La capsule les contenant était portée au bain-marie à 40° centigrades pendant une dizaine de minutes, pour faciliter la dissolution, sans chauffage excessif, préjudiciable à la toxicité de la morphine. Cette solution introduite dans une seringue, nous y joignions les 2 à 3 cm³ d'eau bidistillée qui avaient servi à rincer la capsule.

L'emploi d'eau bidistillée a été la seule modification que nous ayons apportée à la méthode de nos prédécesseurs, qui utilisaient de l'eau distillée ordinaire. Nous verrons que cette modification n'a pas apporté de discordance entre leurs résultats et les nôtres (chapitre VI, § 3).

Dix centimètres cubes de la solution dont nous voulions apprécier le pouvoir anagotoxique étaient injectés sous la peau de la région lombaire droite d'un lapin, animal choisi pour ces expériences. Tous les animaux utilisés appartenaient à la race grise commune; d'un poids moyen de 2 kilos, ils étaient conservés au clapier du laboratoire un temps suffisant pour leur laisser retrouver leur équilibre physique. Ceux qui survivaient n'étaient jamais utilisés à nouveau.

Quinze minutes après cette injection, nous procédions à celle de la solution toxique, sous la peau de la région lombaire gauche.

Pour chaque solution minérale étudiée, les lapins recevaient des doses de chlorhydrate de morphine variant progressivement de 0,005 g. en 0,005 g. par kilo d'animal. Chaque série d'expé-

riences était commencée à la dose de 0,335 g. par kilo. C'est ce que nous appellerons la « dose mortelle de base », tuant sûrement le lapin, en l'absence de toute action favorisante ou défavorisante. Elle fut déterminée par MM. Creyx et Lassalle-Saint-Jean [6].

Nous faisions varier ces doses dans un sens ou dans l'autre, jusqu'à obtenir, pour une même valeur, la mort de quatre animaux. Celle-ci est considérée comme le chiffre de la dose mortelle de chlorhydrate de morphine pour les lapins placés sous l'action de la solution minérale examinée. Le pouvoir agotoxique ou anagotoxique de cette solution sera commodément exprimé par la différence de la dose mortelle de base à la dose mortelle ainsi déterminée, différence affectée du signe (—) ou (+).

Nous utilisions également un test secondaire, étudiant la variation de la glycémie de l'animal intoxiqué, mesurée de quart d'heure en quart d'heure. Les prises de sang s'effectuent à la veine marginale de l'oreille, la première 15 minutes avant l'injection des solutions minérales, la dernière au bout de 135 minutes. Les dosages de glucose utilisent la méthode de Hagedorn et Jensen, décrite par Trinquier [8], méthode qui nécessite des prises de sang de 1/10 de centimètre cube seulement, peu susceptibles d'influer sur les réactions de l'organisme.

Il résulte des travaux de nos prédécesseurs que l'importante hyperglycémie qui accompagne l'intoxication morphinique tend d'une manière générale à régresser, vers la fin de la deuxième heure de l'expérience, lorsque l'animal résiste. Les variations de cette hyperglycémie jalonnent la marche de l'intoxication. Nous avons personnellement observé quelques animaux ne présentant pas d'hyperglycémie, ou très légère, quoique succombant en fin de compte. D'autre part, la régression de l'hyperglycémie peut demander un temps quelque peu supérieur pour se produire. Nous avons vérifié, en effectuant des prises de sang supplémentaires, qu'elle avait bien lieu finalement chez le lapin survivant.

2° Les caractéristiques et les résultats de chaque série d'expériences sont groupés en tableaux. L'on y trouvera énoncés, pour chaque animal, le numéro d'ordre, le poids, le sexe, la dose de chlorhydrate de morphine utilisée par kilo, la dose totale injectée, la valeur des glycémies relevées comme nous venons de l'indiquer. Lorsqu'il aura pu être observé, nous mentionnerons le temps écoulé entre l'injection toxique et le décès éventuel de l'animal.

3° Nous étudierons successivement le pouvoir anagotoxique d'une solution minérale complexe, des solutions simples de calcium et de potassium, des solutions réunissant ces éléments en différentes proportions, et enfin le pouvoir anagotoxique des eaux distillées. A ce dernier chapitre, nous avons joint quelques suggestions pour la poursuite des recherches sur l'anagotoxie.

Avant nos conclusions, on trouvera le compte rendu d'un examen comparatif des propriétés toxiques de deux qualités de morphïne. Débordant le cadre de nos travaux, il nous fournit en dernière analyse des renseignements d'ordre général non sans intérêt.

CHAPITRE II

POUVOIR ANAGOTOXIQUE D'UNE SOLUTION MINERALE COMPLEXE

Nous nous sommes proposé de rechercher si une solution saline reproduisant, d'une façon volontairement grossière, la composition chimique d'une eau minérale présenterait les propriétés phylactiques de cette eau.

C'est une réplique, en ce sens, de l'eau de Vichy, source Grande Grille, qui a été choisie pour cet examen.

Nous indiquerons tout d'abord les résultats de la dernière analyse officielle de cette eau, prélevée au griffon, publiés par l'Institut d'hydrologie et de climatologie du Collège de France [9].

MM. Creyx et Cazaux, étudiant ses propriétés phylactiques, constatèrent qu'elle possédait un pouvoir agotoxique important [10]. L'eau qu'ils utilisaient devait répondre aussi exactement que possible à cette analyse, à un léger vieillissement près, en raison des précautions prises pour son prélèvement et son expédition.

Eau de Vichy, source Grande Grille, composition chimique au griffon.

Un litre d'eau contient :

1° *Cations :*

K^+	0,0952 g.
Na^+	1,889
Li^+	0,0046
NH_4^+	0,0006
Ca^{++}	0,1050
Mg^{++}	0,0110
Fe^{++}	0,0009
Mn^{++}	0,00008
Al^{+++}	0,00003
Sr^{++}	$5x10^{-4}$
Ba^{++}	0,00002
Ra^{++}	$48,5x10^{-12}$

2° *Anions :*

SO_4^{--}	0,1897 g.
NO_3^-	néant
NO_2^-	néant
Cl^-	0,3480
F^-	0,0051
Br	0,0016
I^-	traces
CO_3H^-	4,72
PO_4H^{--}	0,00027
AsO_4H^{--}	0,0007

Total des cations et des anions : 7,371

3° *Acides non dissociés :*

SiO_2	0,0604 g.
CO_2	0,741
B_2O_3	0,007

Minéralisation totale : 8,179

4° *Eléments dont la présence a été reconnue par l'étude spectrographique :*

Argent, Bismuth, Cuivre, Etain, Gallium, Germanium, Glucinium, Molybdène, Plomb, Thallium, Titane, Tungstène, Vanadium, Zinc.

5° *Gaz libres en dissolution :*

CO_2	375 cm³ (déjà cité).
O_2	non dosé.
N_2	non dosé.
Gaz rares	non dosés.
Rn	$0{,}024 \times 10^{-9}$ curies.

Nous n'avons pas relevé la composition des gaz spontanés secs, et ne reproduirons qu'un seul des caractères physiques figurant dans cette publication : le pH de l'eau, qui est de 6,9.

Nous devons à l'amabilité de M. P. Blanquet l'exacte mise au point de la formule finalement adoptée pour notre solution à partir de ces données.

N'ont été de prime abord retenus que la série d'éléments qui figurent dans le tableau suivant, affectés de leurs concentrations dans l'eau de Vichy :

	Eléments	Concentration en milligrammes par litre	Poids atomique	Concentration en milli-équivalents par litre	Concentration totale
Cations	K	95,2	39	2,44	90,73
	Na	1889	23	82,13	
	1/2 Ca	105	20	5,25	
	1/2 Mg	11	12	0,91	
Anions	1/2 SO_4	189,7	48	3,95	91,05
	Cl	348	35,5	9,80	
	CO_3H	4720	61	77,30	

Ajoutons le gaz carbonique dissous dans l'eau de la source. Nous verrons que la solution sera saturée de ce gaz à la fin de sa préparation.

Par ailleurs, nous y avons remplacé le magnésium par du calcium, en augmentant d'environ une unité le chiffre de la concentration en milliéquivalents par litre de ce dernier élément. La concentration en potassium a été légèrement majorée, pour respecter un équilibre ionique rigoureux. Voici la composition finalement

arrêtée pour la solution, et qui correspond au maintien des seuls éléments figurant en quantité importante dans l'eau minérale :

	Eléments	Concentration en milligrammes par litre	Poids atomique	Concentration en milli-équivalents par litre	Concentration totale
Cations	K	117	39	3,00	91
	Na	1875	23	81,50	
	1/2 Ca	130	20	6,50	
Anions	1/2 SO_4	192	48	4	91
	Cl	320	35,5	9	
	CO_3H	4761	61	78	

Cette solution a été obtenue par le mélange en proportions voulues des solutions que nous allons énumérer, en indiquant brièvement leur mode de préparation et de titration. Les titres sont donnés en milliéquivalents par litre.

Nous avons employé des sels de qualité « pour analyses », et l'eau distillée ordinaire du laboratoire.

Solution de chlorure de potassium : 200 milliéquivalents par litre. Préparée par dissolution du sel pesé après passage à l'étuve.

Solution de chlorure de calcium : 20 m.éq./l. Préparée par dilution d'une solution mère de titre supérieur, dans laquelle le calcium est dosé par manganimétrie, selon la méthode du Professeur Denigès [11].

Solution de sulfate de sodium : 20 m.éq./l. Préparée par dissolution du sel, effleuri à l'air, et pesé après passage à l'étuve.

Solution de sulfate de calcium : 20 m.éq./l. Préparée par dilution d'une solution mère, après dosage du calcium [11].

Solution de bicarbonate de sodium : 200 m.éq./l. Préparée par dissolution du sel pesé après dessiccation au vide sulfurique.

Nous avons calculé les quantités respectives de chacune de ces solutions à mélanger pour obtenir la composition finale voulue, en prenant comme volume total de solution complexe à préparer : 200 cm³.

Il nous faudra :

x cm³ de la solution de CO_3HNa à 200 m.éq./l.
y — — SO_4Na_2 à 20 —
z — — SO_4Ca à 20 —
u — — $CaCl_2$ à 20 —
v — — KCl à 200 —
a cm³ d'eau distillée pour compléter au volume final.

Nous posons :

$$x + y + z + u + v + a = 200.$$

Concentration à obtenir en m.éq./l. de		Na : $81{,}50 = x + y/10$
—	—	Ca : $6{,}50 = z + u/10$
—	—	SO_4 : $4 = (y + z)/10$
—	—	K : $3 = v$
—	—	CO_3H : $78 = x$

D'où, en résolvant : $x = 78$ cm³
$y = 35$
$z = 5$
$u = 60$
$v = 3$
$a = 19$.

On vérifie bien que la concentration en milliéquivalents-litre de Cl, qui est 9, est bien égale à : $u/10 + v$.

Nous préparions séparément à l'avance un mélange des solutions alcalines et un mélange des alcalino-terreuses. Ces deux mélanges sont stables pour autant qu'on ne les réunit pas. Au moment de leur emploi, ils étaient saturés d'anhydride carbonique par un barbotage d'une durée de 10 minutes environ, puis réunis. La dernière solution ainsi obtenue était immédiatement injectée à l'animal.

Nous avons alors étudié ses propriétés phylactiques, en injectant une quantité de 10 cm³ de ce liquide aux lapins, 15 minutes avant l'injection toxique. Les recherches furent commencées à la dose de 0,335 g. de chlorhydrate de morphine par kilo, et nécessitèrent un accroissement des doses jusqu'au chiffre de 0,425 g. pour que soit obtenue consécutivement la mort de quatre lapins. Les détails en figurent au tableau I. Ce qui confère à notre solution un pouvoir anagotoxique de + 9. L'eau de Vichy, source Grande Grille, présentait un pouvoir agotoxique de — 10,5 [10].

Les actions respectives de cette eau minérale et de ce que nous prendrons licence d'appeler sa « copie macroscopique » sont donc diamétralement opposées.

Il n'est pas pour nous étonner, à priori, qu'une solution minérale complexe ait un notable pouvoir anagotoxique. Nous verrons que toutes les solutions de ce genre préparées au cours de notre étude sur l'influence du rapport Ca/K sont douées de ce pouvoir. Mais nous avons été frappé que l'eau minérale naturelle, différant

de notre solution sur le seul plan « microscopique », ait un pouvoir absolument opposé, agotoxique.

Parmi les éléments dont le taux dans l'eau minérale se trouve supérieur à 0,01 g. par litre, nous avons supprimé magnésium et silice. R. Lagadec, à la suite de ses travaux sur l'influence de la floculation dans les variations du pouvoir anagotoxique, conclut à la non-activité de ces deux éléments dans ce domaine [12].

Le rapport Ca/K, dont nous examinerons l'importance au chapitre VI, est égal à 2,1 dans les deux cas.

TABLEAU I

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
4	2,040	♀	0,335	0,68	127	110	92	154	200	241	220	226	220	213	Mort dans les 12 h.
12	1,980	♂	0,335	0,665	141	146	134	152	166	159	172	175	191	184	
13	1,990	♂	0,345	0,685	98	100	102	115	143	150	157	155	161	160	
14	1,851	♂	0,355	0,665	181	200	190	251	306	330	345	347	353	358	Glycémie de base curieusement haute.
16	1,940	♀	0,365	0,71	120	117	117	182	187	191	185	186	175	124	Mort dans les 7 h.
17	1,800	♀	0,365	0,655	138	139	137	155	192	213	215	218	222	243	
18	1,825	♂	0,375	0,685	125	131	130	152	186	208	205	209	215	173	Mort dans les 2 h.
19	1,892	♂	0,375	0,71	115	115	120	146	194	215	231	235	249	255	
20	1,884	♀	0,385	0,725	126	136	103	120	141	140	143	—	127	186	
21	1,835	♂	0,395	0,725	133	130	134	140	155	172	187	217	219	197	
27	1,850	♀	0,405	0,75	120	124	124	130	142	163	175	195	193	224	
31	1,850	♀	0,415	0,77	110	109	105	108	125	175	203	241	233	mort	Mort dans les 2 h.
33	1,642	♂	0,415	0,68	119	120	120	114	153	169	207	265	267	285	
35	1,954	♂	0,425	0,83	112	115	111	113	106	110	99	97	106	—	Mort dans les 6 h., sans hyperglycémie.
38	2,092	♀	0,425	0,89	154	160	155	167	210	245	272	294	321	292	Mort dans les 3 h.
41	1,880	♀	0,425	0,80	125	125	127	132	127	135	140	141	138	164	Mort dans les 4 h., faible hyperglycémie.
44	1,485	♂	0,425	0,63	106	107	112	143	156	192	201	219	131	131	Mort dans les 6 h.

La concentration moléculaire de la solution est, par hypothèse, très proche de celle de l'eau naturelle. Nous avons mesuré électrométriquement son pH, au pHmètre Quéré (électrode de verre de Haber). Il est de 6,5 contre 6,9 pour l'eau. La différence est faible, étant donné que les variations du pH paraissent sans influence importante sur le pouvoir anagotoxique, conclusion tirée des travaux effectués au laboratoire sur les eaux de Dax [13].

Reste l'influence possible des éléments en quantité inférieure à 0,01 g., ou à l'état de traces, très nombreux, comme on a pu le voir dans le compte rendu d'analyse que nous avons reproduit. Nous savons que les oligo-éléments sont loin d'avoir une action négligeable dans les phénomènes d'ordre phylactique. La diffé-

rence entre le pouvoir agotoxique de l'eau distillée du laboratoire, qui recèle des traces de cuivre, avec celui de l'eau bidistillée, est démonstrative à cet égard. L'assertion contraire, émise par Perrin et Cuénot, ne paraît pas devoir être retenue [14].

Examiner successivement l'influence particulière de ces oligo-éléments, puis leurs actions interférentielles dans des solutions complexes, demanderait une très grosse somme de recherches malheureusement fort onéreuses. Nous pensons qu'elles ne seraient pas vaines, mais prématurées. C'est dans une autre direction qu'il se faudra probablement orienter pour éviter de prendre à contresens ce problème difficile; nous préciserons nos idées sur ce point.

Notons enfin, à la suite de Moureu et de M. Creyx, que la reconstitution synthétique d'une eau minérale naturelle, dans l'intégralité de sa composition chimique, et surtout de ses propriétés biologiques, doit être pratiquement impossible [15-16].

Une étude comparative proche de celle que nous venons de décrire fut effectuée par MM. Billard et Ferreyrolles. Ils étudièrent la tolérance de l'eau Choussy-Perrière de La Bourboule, eau arsenicale, par rapport à celle d'une eau artificielle essayant de reproduire aussi exactement que possible la formule de l'eau naturelle. Et ces auteurs concluent à une toxicité beaucoup plus grande de l'eau artificielle [17]. Le Professeur Billard émit l'idée que le pouvoir antitoxique des eaux minérales pouvait être dû à l'action d'ions inconnus [18].

CHAPITRE III

POUVOIR ANAGOTOXIQUE DES SOLUTIONS ISOTONIQUES DE CHLORURE DE CALCIUM ET DE CHLORURE DE POTASSIUM

Nous devions étudier l'influence des variations du rapport Ca/K d'une solution minérale, contenant des sels de ces deux éléments, sur ses propriétés phylactiques.

L'idée nous vint de rechercher tout d'abord le pouvoir ago ou anagotoxique de chacun de ces corps, pris séparément, et en essayant d'écarter le plus possible l'action d'autres facteurs. Nous choisîmes pour ce faire de les utiliser sous forme de chlorures, l'anion Cl étant le plus commun dans les humeurs, et en solution aqueuse isotonique, pour éviter tout phénomène de choc dû à l'introduction dans l'organisme d'une solution de concentration moléculaire différente.

1° Pouvoir anagotoxique d'une solution isotonique de chlorure de potassium :

Nous avons utilisé une solution de chlorure de potassium dans l'eau distillée du laboratoire, de concentration moléculaire équivalente à celle d'une solution de chlorure de sodium à 8 p. 1.000, isotonique au sang. La quantité de sel, desséché à l'étuve, à dissoudre par litre, est donnée, en supposant que le coefficient d'ionisation reste identique, par la relation :

8/(poids moléculaire ClNa) = x/(poids moléculaire ClK). D'où x = 10,185 g. Nous avons vérifié que la solution obtenue n'hémolysait pas le sang des animaux.

Nous injectons 10 cm³ de cette solution, et, un quart d'heure après, la solution de chlorhydrate de morphine. Nous avons commencé les recherches à la dose de 0,335 g. du toxique par kilo. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau II.

La dose mortelle s'établit dans ces conditions à 0,355 g., ce qui indique pour la solution de ClK isotonique un pouvoir anagotoxique de + 2.

TABLEAU II

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
22	2,080	♂	0,335	0,695	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
23	1,994	♂	0,345	0,69	113	110	112	125	131	156	163	174	203	240	
25	1,697	♀	0,355	0,60	112	110	115	115	120	118	123	127	119	115	Très faible hyperglycémie. Mort dans les 4 h.
28	1,775	♂	0,355	0,63	121	115	120	124	131	145	151	154	—	153	Mort dans les 28 h.
32	1,780	♂	0,355	0,63	124	125	126	133	157	158	164	165	190	206	Mort dans les 18 h.
34	1,820	♂	0,355	0,645	118	120	120	131	136	139	141	141	134	141	Mort dans les 6 h.

2° Pouvoir anagotoxique d'une solution isotonique de chlorure de calcium :

Nous avons procédé à sa recherche de la même façon. La solution employée était obtenue par dilution, jusqu'à obtenir un taux de 10,119 g. de chlorure de calcium par litre, d'une solution mère dans laquelle le calcium avait été titré par manganimétrie. Ce chiffre est tiré de la relation : 8/(poids moléculaire ClNa) = x/(poids moléculaire CaCl 2) 2/3. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau III. La dose mortelle s'établit à 0,355 g., le pouvoir anagotoxique à + 2.

TABLEAU III

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
26	1,747	♂	0,335	0,585	120	124	125	138	150	157	182	206	219	238	
29	1,820	♂	0,345	0,320	124	124	130	135	152	150	155	163	192	180	
37	2,063	♂	0,355	0,73	135	136	140	136	140	138	142	141	141	138	Faible hyperglycémie. Mort dans les 3 h.
39	1,952	♂	0,335	0,685	135	135	137	149	165	172	197	233	243	254	Mort dans les 24 h.
43	1,845	♀	0,355	0,655	106	110	127	143	192	213	241	241	230	199	Mort dans les 6 h.
45	1,770	♂	0,355	0,63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.

3° On remarquera la similitude des deux séries d'expériences — même nombre d'animaux utilisés aux mêmes doses de toxique — qui nous amène à attribuer au calcium et au potassium, étudiés dans ces conditions, un pouvoir anagotoxique égal et assez faible.

CHAPITRE IV

INFLUENCE DU RAPPORT CALCIUM/POTASSIUM D'UNE SOLUTION MINERALE SUR SON POUVOIR ANAGOTOXIQUE

MM. P. Cazaux et R. Lagadec, étudiant les modifications du pouvoir anagotoxique des eaux minérales sous l'action de la floculation, furent amenés à considérer comme importante l'action du calcium dans ce domaine, action envisagée non point isolément, mais relativement aux actions interférentes du potassium et du fer [19-20].

Ils eurent en particulier l'idée de tracer une courbe de la variation du pouvoir anagotoxique des eaux floculées en fonction du rapport y existant entre les quantités actives de calcium et de potassium. Nous reproduisons l'essentiel des conclusions tirées de ces travaux :

« Tout ce que l'on peut dire à l'heure actuelle est que le potassium présente, probablement, un pouvoir protecteur vis-à-vis de la morphine qui se trouve exalté ou renforcé par les faibles quantités de calcium (rapport Ca/K inférieur à 1)... Au contraire, lorsque le rapport Ca/K prend une valeur supérieure à 1, le pouvoir anagotoxique doit décroître régulièrement... et l'excès de calcium par rapport au potassium confère alors à ce dernier un pouvoir agotoxique. » [21].

On ne pouvait évidemment conclure de manière définitive. Ceci aurait nécessité l'examen d'un beaucoup plus grand nombre d'eaux minérales. Par ailleurs, le nombre de composants de ces eaux, dont les actions respectives interfèrent de façon très diverse sur le pouvoir anagotoxique, permet difficilement d'apprécier l'importance d'un seul facteur sans isolement préalable.

Nous avons commencé, dans ce but, l'étude de l'influence du rapport Ca/K, non plus dans des solutions aussi complexes que celles constituées par les eaux naturelles, mais dans de simples solutions de chlorures de calcium et de potassium. Nous utilisions

des solutions de ces sels titrées à 5 milliéquivalents de métal par litre. Nous avons indiqué au chapitre III leur mode de préparation. Cette concentration en calcium et en potassium correspond à un ordre de grandeur qu'il est courant de rencontrer dans les eaux minérales. Citons celle de l'eau de Vichy, source Grande Grille : Ca = 5,2 m.éq./l.; K = 2,44. De l'eau du Breuil, source Marie-Christine : Ca = 5,2. K = 3,8. Les solutions mixtes correspondant aux différents rapports Ca K étaient obtenues par la réunion de ces deux solutions simples, en proportions voulues.

Précisons que le rapport Ca/K est calculé entre les quantités d'éléments exprimées en milliéquivalents par litre, et non pas directement en poids. Ce mode d'évaluation nous a semblé plus logique.

Nous injections 10 cm³ de solution mixte aux animaux 15 minutes avant l'injection de chlorhydrate de morphine. Nous sommes toujours parti dans ces recherches de la dose mortelle de base, ne pouvant préjuger de la valeur et du sens du pouvoir anagotoxique de ces solutions.

Nous avons utilisé successivement les solutions de rapport Ca/K égal à 1, 2, 4 et 6, leur concentration totale étant toujours de 5 milliéquivalents par litre. Les résultats obtenus sont portés dans les tableaux IV, V, VI et VII.

TABLEAU IV.

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
50	1,660	♂	0,335	0,555	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
55	2,203	♂	0,335	0,74	159	175	211	—	245	290	310	333	382	367	
56	2,131	♂	0,345	0,735	99	115	134	149	190	208	243	261	264	235	
57	2,376	♂	0,355	0,845	136	136	110	110	156	181	223	202	205	202	
58	2,347	♂	0,365	0,705	124	147	130	182	216	233	250	285	285	285	Mort dans les 3 h
59	2,256	♂	0,365	0,825	140	145	132	138	145	141	140	176	162	192	
61	1,848	♂	0,375	0,695	132	132	138	136	170	196	202	212	218	—	
62	1,857	♂	0,385	0,715	120	120	121	218	241	238	247	238	mort	—	Mort dans les 2 h.
63	1,939	♂	0,385	0,745	127	127	132	159	177	193	226	mort	—	—	Mort dans les 2 h.
65	1,908	♂	0,385	0,735	118	115	119	138	157	175	184	202	228	241	Mort dans les 4 h.
66	1,886	♂	0,385	0,725	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
68	2,636	♂	0,395	1,04	106	104	122	146	154	188	188	195	228	219	
69	2,143	♂	0,405	0,87	102	106	106	122	150	186	211	260	255	255	
75	2,023	♂	0,415	0,84	104	102	113	143	177	238	318	355	327	379	Mort dans les 3 h.
78	2,363	♂	0,415	0,98	120	119	120	164	205	314	345	370	373	379	Mort dans les 3 h.
80	2,576	♂	0,415	1,07	120	119	120	—	mort	—	—	—	—	—	Mort dans l'heure
82	2,676	♂	0,415	1,11	106	104	102	145	164	172	230	266	310	290	
84	2,360	♂	0,425	1,005	—	—	—	—	-	—	—	—	—	—	
89	2,374	♂	0,435	1,12	93	92	95	119	136	148	154	164	mort	—	Mort dans les 2 h.
91	2,213	♂	0,435	0,965	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
93	1,741	♂	0,445	0,775	104	104	106	122	138	157	204	245	295	295	
95	1,936	♂	0,455	0,88	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
97	1,478	♂	0,455	0,67	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
99	1,906	♂	0,465	0,885	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 3 h.
101	1,856	♂	0,465	0,865	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
103	2,181	♂	0,465	1,015	101	138	181	204	222	257	292	302	314	342	
105	1,876	♂	0,475	0,89	84	86	86	88	131	172	200	219	273	258	
108	1,995	♂	0,485	0,97	96	104	120	138	172	184	204	222	239	285	
110	1,900	♂	0,495	0,94	85	86	88	101	136	173	191	208	249	mort	Mort dans les 2 h.
112	1,968	♂	0,495	0,975	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
114	1,933	♂	0,505	0,975	—	—	—	—	—	—	—	—	283	298	Mort dans les 3 h.
116	2,266	♂	0,505	1,145	91	93	95	134	177	224	264	298	310	mort	Mort dans les 2 h.
118	1,891	♂	0,505	0,955	87	88	92	119	168	186	211	249	275	294	Mort dans les 3 h.
120	1,918	♂	0,505	0,97	97	99	104	119	138	164	182	221	285	289	Mort dans les 3 h.
155	1,784	♀	0,500	0,89	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

TABLEAU V

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
60	2,636	♂	0,335	0,885	114	120	109	126	162	160	188	214	220	220	
64	1,823	♂	0,345	0,63	120	122	141	159	195	230	245	249	265	265	Mort dans les 4 h.
67	2,043	♀	0,345	0,705	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
70	2,671	♂	0,355	0,95	120	117	120	154	173	184	245	306	mort	—	Mort dans les 2 h.
72	1,846	♀	0,355	0,655	101	106	111	141	195	222	290	306	300	316	Mort dans les 6 h.
73	2,340	♂	0,355	0,83	106	108	108	155	195	217	247	294	323	294	
85	2,296	♂♀	0,365	0,84	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 3 h.
88	1,956	♀	0,365	0,715	97	101	102	104	113	152	188	193	236	227	
92	2,441	♂	0,375	0,915	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
94	1,946	♂♀	0,385	0,75	86	84	86	91	132	166	213	241	285	270	
96	2,168	♂	0,395	0,855	95	99	99	161	222	240	288	302	264	262	
98	2,306	♂♀	0,405	0,935	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 3 h.
100	2,346	♂♀	0,405	0,95	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 3 h.
102	2,096	♂♀	0,405	0,85	88	93	97	131	188	200	224	234	260	274	
104	2,431	♂	0,415	1,01	108	106	108	139	184	206	228	260	292	304	
106	2,791	♂♀	0,425	1,185	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
107	2,366	♂♀	0,425	1,005	85	88	90	149	173	206	245	249	266	257	
109	2,000	♂	0,435	0,87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
111	2,355	♂♀	0,435	1,025	82	83	86	141	193	232	286	304	320	316	
113	2,513	♂♀	0,445	1,12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
115	1,913	♀	0,455	0,87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
117	2,416	♂♀	0,455	1,10	101	99	102	168	208	243	290	318	337	330	
119	2,018	♂♀	0,465	0,94	98	99	102	141	190	228	266	302	326	mort	Mort dans les 2 h.
121	2,068	♂♀	0,465	0,96	110	111	113	146	172	204	224	241	283	297	Mort dans les 2 h.
122	1,661	♀	0,465	0,77	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 3 h.
124	1,706	♀	0,465	0,795	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
126	1,913	♂	0,475	0,91	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
129	1,821	♂♀	0,485	0,885	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
131	2,006	♂♀	0,485	0,975	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
132	2,086	♂	0,495	1,035	91	93	99	116	173	188	209	222	257	292	292 282 (deux glycémies supplémentaires).
133	2,376	♂	0,505	1,20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
134	2,231	♂♀	0,505	1,125	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
135	2,086	♂♀	0,505	1,055	91	95	93	157	228	290	325	364	mort	—	Mort dans les 2 h.
156	1,812	♀	0,505	0,915	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 3 h.
163	2,116	♂	0,500	1,06	88	88	92	134	155	179	204	226	246	159	Mort dans les 3 h.
165	1,886	♂	0,500	0,945	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Nous les résumerons en exprimant le pouvoir anagotoxique de ces solutions dans la notation habituelle :

Rapport égal à 1 : + 17.
Rapport égal à 2 : + 17.
Rapport égal à 4 : + 11.
Rapport égal à 6 : + 16.

Nous avions trouvé aux solutions isotoniques simples de chlorure de potassium et de chlorure de calcium un pouvoir anagotoxique égal, de valeur + 2. Le pouvoir très supérieur des solutions mixtes nous parut assez remarquable.

Leur hypotonie — une solution de ClNa isotonique à la solution dont le rapport Ca/K est égal à 1 aurait une concentration de 0,325 g. par litre, seulement — ne l'explique pas. M. Cazaux, dans son étude sur le pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy, où il examina comparativement les pouvoirs de l'eau distillée et du sérum physiologique, pense ne pas pouvoir retenir une influence possible de la concentration moléculaire [22]. Nous-même avons trouvé à la solution artificielle calquée sur cette eau de Vichy, et de même concentration, un pouvoir très différent. Il serait toutefois intéressant de chercher confirmation en étudiant l'action des solutions simples de calcium et de potassium à 5 milliéquivalents par litre.

Il y a donc probablement exaltation mutuelle des actions respectives des deux métaux, réunis dans une même solution. Ceci va dans le sens des conclusions dont il est fait état au début de ce chapitre.

Nous avons reporté ces résultats sur un graphique, ainsi que ceux obtenus dans l'étude des solutions isotoniques simples de calcium et de potassium. Les valeurs du rapport Ca/K y figurent en ordonnées; celles du pouvoir anagotoxique, en abscisse.

Une superposition au graphique établi par MM. Cazaux et Lagadec, dont les points caractéristiques furent déterminés dans des conditions expérimentales très différentes, nous a semblé superflue.

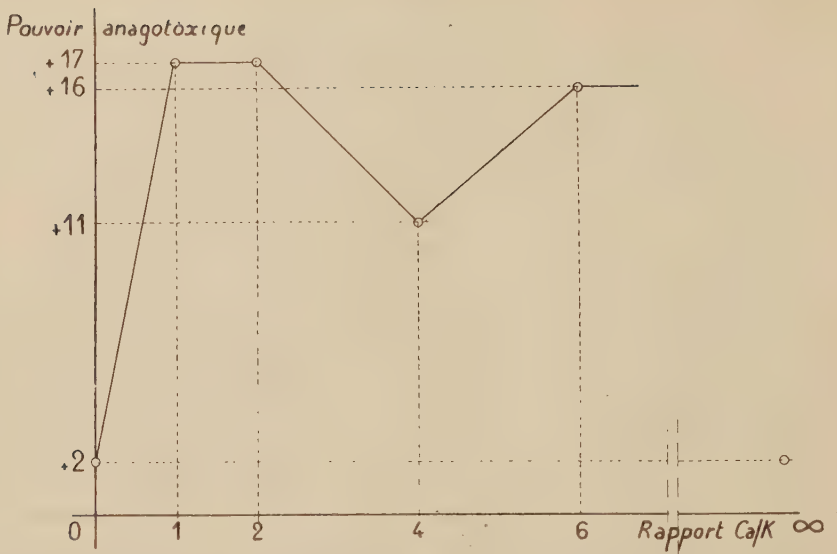
Le pouvoir anagotoxique, faible pour les solutions d'un seul métal, atteint un maximum pour les solutions mixtes de rapports Ca/K égaux à 1 et 2. Il décroît lorsque ce rapport est égal à 4, atteint de nouveau une valeur élevée lorsqu'il est égal à 6.

TABLEAU VI

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
52	2,180	♀	0,335	0,730	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
71	2,525	♀	0,345	0,87	139	136	141	141	159	182	241	304	mort	—	Mort.
74	2,211	♀♂	0,345	0,765	88	88	106	117	127	148	152	177	179	173	
76	1,966	♀	0,355	0,270	99	101	99	115	124	148	206	257	259	251	Mort dans les 3 h.
86	2,201	♂	0,355	0,78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
90	2,406	♂♀	0,365	0,88	99	97	102	134	170	177	202	219	235	223	
123	2,088	♂♀	0,375	0,785	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
125	1,878	♂♀	0,385	0,725	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
127	2,140	♂♀	0,395	0,845	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 3 h.
128	1,871	♂♀	0,395	0,74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
130	1,833	♂♀	0,405	0,74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
166	2,018	♂♀	0,425	0,86	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
170	2,232	♀♂	0,435	0,97	92	93	97	170	221	264	302	336	326	334	
173	2,196	♀	0,445	0,975	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
176	1,969	♂♀	0,445	0,875	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
179	2,011	♂♀	0,445	0,895	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
181	2,257	♀♂	0,445	1,005	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
183	2,078	♂♀	0,440	0,915	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
185	1,903	♂♀	0,440	0,835	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.

TABLEAU VII

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
53	2,080	♂	0,335	0,695	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
77	1,956	♂	0,345	0,675	97	102	101	164	202	241	316	327	338	343	
79	2,251	♂	0,355	0,80	117	117	120	172	190	219	276	288	288	304	
81	2,480	♂	0,365	0,905	104	102	102	120	148	173	208	221	161	132	Mort dans les 3 h.
83	2,451	♂	0,365	0,895	106	108	108	131	148	172	209	241	264	290	Mort dans les 3 h.
87	1,996	♂	0,365	0,73	101	106	104	107	134	163	204	220	229	242	
167	1,961	♀	0,405	0,795	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
171	2,022	♂♀	0,415	0,84	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
174	1,861	♀	0,415	0,77	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
177	2,096	♂♀	0,415	0,87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
180	2,129	♂♀	0,415	0,885	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
182	2,076	♂♀	0,425	0,88	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
184	1,986	♀♂	0,425	0,845	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
186	2,061	♂♀	0,425	0,875	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
187	1,543	♂♀	0,425	0,655	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
188	1,658	♀	0,43	0,715	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
189	1,901	♀♂	0,43	0,815	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
190	1,986	♂♀	0,43	0,855	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
191	1,948	♂♀	0,43	0,84	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
192	1,773	♂♀	0,435	0,77	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
193	2,043	♂♀	0,44	0,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
194	2,030	♂♀	0,445	0,905	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
195	2,243	♂♀	0,450	1,01	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
196	2,126	♂♀	0,455	0,965	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
197	2,358	♂♀	0,460	1,085	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
198	2,166	♂♀	0,465	1,005	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
199	2,403	♂♀	0,47	1,13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
200	2,446	♀♂	0,475	1,16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
201	2,401	♂♀	0,48	1,15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
202	2,073	♂♀	0,48	0,995	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
203	2,330	♂♀	0,485	1,13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
204	2,313	♂♀	0,495	1,145	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
205	2,056	♀♂	0,495	1,02	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
206	2,136	♂♀	0,495	1,055	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
207	2,093	♂♀	0,495	1,035	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
208	2,036	♂	0,490	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.



Il est évident que la détermination d'un plus grand nombre de points caractéristiques serait indispensable. La quantité d'animaux utilisée pour ces quelques déterminations fera comprendre pourquoi nous avons dû, à regret, en rester là.

Nous pouvons néanmoins conclure à une influence certaine du rapport Ca/K sur le pouvoir anagotoxique des eaux. Cette influence peut être masquée par d'autres facteurs : ainsi, l'eau de Vichy, source Grande Grille, et la solution minérale complexe préparée à son image, dont le rapport Ca/K est à très peu près identique, ont des pouvoirs anagotoxiques totalement différents. De même, la disparition du fer, par floculation, dans l'eau de Royat-Eugénie, entraîne une diminution du pouvoir anagotoxique [23].

CHAPITRE V

LE POUVOIR ANAGOTOXIQUE DES EAUX DISTILLEES

1° M. Cazaux, recherchant une influence possible de la concentration moléculaire dans le pouvoir anagotoxique de l'eau de Vichy, étudia l'action de l'eau bidistillée bouillie. Injectant 10 cm³ de cette eau aux animaux, 15 minutes avant la solution toxique, à la dose de 0,23 g. de chlorhydrate de morphine par kilo, il obtint quatre morts successives [24].

Nous-même avons traité deux lapins par une injection d'eau bidistillée bouillie, précédant l'injection toxique, l'un à la dose mortelle de base, 0,335 g. par kilo, qui mourut; l'autre à 0,23 g. Cet animal mourut également. Les résultats de ces deux expériences figurent au tableau VIII.

TABLEAU VIII

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	1,862	♂	0,335	0,62	119	119	142	164	196	217	240	230	295	243	Mort dans les 3 h.
1	1,998	♂	0,23	0,46	105	114	126	162	—	—	151	133	—	—	Mort.

Cette eau bidistillée est obtenue par redistillation en présence de permanganate de potassium, dans un appareil entièrement en verre Pyrex, de l'eau distillée préparée au laboratoire, dans un alambic en cuivre. L'eau destinée à une injection est portée à l'ébullition pendant quelques minutes pour en chasser les gaz dissous, puis aspirée et refroidie dans la seringue.

Nous n'avons donc pas déterminé exactement le pouvoir de

l'eau bidistillée, mais il nous est loisible d'affirmer qu'il s'exerce dans le sens de l'agotoxie et se trouve au moins égal à — 10.

2° J. Rigal et nous-même utilisions l'eau distillée ordinaire du laboratoire pour la préparation des solutions dont nous recherchions les propriétés phylactiques. Nous nous sommes demandé avec lui si cette eau distillée ne possédait pas par elle-même un certain pouvoir. Nous avons donc traité des lapins par injection de 10 cm³ d'eau 15 minutes avant les injections de chlorhydrate de morphine, commencées à la dose mortelle de base.

J. Rigal obtint quatre morts successives à cette dose, une survie à la dose immédiatement inférieure, 0.330 g. par kilo [25].

Nous avons repris ces expériences et obtenu des résultats identiques, consignés dans le tableau IX.

TABLEAU IX

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2	1,977	♀	0,335	0,66	117	110	131	148	142	139	144	139	—	207	Mort dans les 2 h.
3	1,642	♂	0,335	0,55	103	125	131	154	183	194	219	232	228	257	Mort dans les 7 h.
6	1,940	♂	0,335	0,65	120	124	124	116	168	177	168	218	200	254	Mort dans les 20 h.
7	1,954	♂	0,335	0,655	138	121	117	114	153	178	183	—	251	235	Mort dans les 3 h.
8	1,760	♀	0,330	0,58	117	133	126	144	171	205	194	mort	—	—	Mort dans l'heure.
10	1,765	♂	0,330	0,58	157	143	177	240	302	221	202	206	215	241	
9	1,760	♂	0,325	0,57	196	142	160	151	225	271	279	289	301	358	

Nous avons conclu que l'eau distillée utilisée ne possède aucune action protectrice ou activante vis-à-vis de la morphine. Son emploi dans la préparation des solutions salines ne doit pas apporter de causes d'erreur à leur étude.

Cette eau, distillée dans un appareil en cuivre, contient des traces de ce métal. M. Cazaux y décela sa présence, et le dosa au moyen de la réaction de Spacu, modifiée par Golse [26]. Sa teneur est de l'ordre de 1/100 de milligramme par litre [27].

L'idée nous vint de rechercher le pouvoir anagotoxique d'une pareille eau, concentrée au 1/10 de son poids initial, par conséquent enrichie en ion Cu. M. Cazaux effectua les expériences en injectant aux lapins 10 cm³ de l'eau, réduite dans ces proportions par évaporation lente à la chaleur. Il aboutit à la conclusion qu'un enrichissement de cet ordre en métal ne modifie, ni dans ur

sens, ni dans l'autre, le pouvoir anagotoxique de l'eau [28]. Les chiffres obtenus sont reproduits dans le tableau X.

3° Dans toutes les séries d'expériences qui nous sont personnelles, nous avons utilisé l'eau bidistillée comme solvant du chlorhydrate de morphine. Nous avons voulu éviter de ce fait tout apport de traces d'éléments actifs, et toutes variations dans cet apport à la solution toxique. J. Rigal utilisait l'eau distillée ordinaire. Cette différence n'a entraîné aucune discordance dans les résultats de nos expérimentations respectives.

4° Ainsi, l'eau bidistillée, l'eau pure, injectée à un animal avant le toxique, favorise l'action de ce dernier. Une eau contenant des traces d'un élément lourd perd ce pouvoir, devient anagotoxique

TABLEAU X

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
467	1,850	♀	0,335	0,62	106	105	104	134	134	151	147	147	156	191	Mort.
468	1,660	♀	0,335	0,555	112	115	114	152	164	178	183	190	200	207	Mort.
469	1,570	♂	0,335	0,525	114	114	112	150	223	262	272	—	—	—	Mort.
470	2,120	♀	0,335	0,71	105	107	95	123	128	132	135	139	147	177	Mort.
471	1,940	♀	0,330	0,64	100	96	106	115	125	138	165	195	227	208	

par rapport à l'eau pure. Ce pouvoir anagotoxique n'est pas facteur de la quantité de cet élément, tout au moins dans le domaine des très faibles concentrations.

Par contre, l'emploi comme solvant du toxique soit d'une eau pure, soit d'une eau contenant des traces d'éléments lourds, paraît indifférent.

Ceci va en particulier à l'encontre de la doctrine qui fait de l'anagotoxie un phénomène relevant de l'antidotisme [29]. Il semble bien que ce n'est pas le poison qui se trouve modifié, mais l'état de l'organisme qui va le recevoir.

A la fin de sa thèse, M. P. Cazaux a confronté l'ensemble des résultats obtenus au Laboratoire d'hydrologie avec les diverses hypothèses émises pour expliquer le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. Aucune ne semble très satisfaisante [1].

Nous avons cherché à dissocier l'action des différents facteurs agissants. Ils semblent nombreux et fort divers. Les lois qui régis-

sent leur action sont loin d'être simples. Réunis, enfin, ils interfèrent de façon très complexe.

L'examen successif de ces agents, fructueux en ce sens qu'il nous indique le sens et la valeur de leurs propriétés phylactiques, réclame une grande dépense d'animaux et ne semble pas devoir nous éclairer avec certitude sur leur mode d'action dans l'organisme.

Nous nous sommes demandé s'il ne serait pas préférable d'étudier le mécanisme biologique de ce fait essentiel, la modification considérable, dans un sens ou dans l'autre, des facultés de résistance d'un être vivant vis-à-vis d'un toxique par l'introduction dans ses humeurs de substances anodines en faible quantité. Nous ne considérons évidemment pas ici la protection vis-à-vis d'un poison, créée par un autre poison. Cette modification, qui est le lien, le fait commun de ces phénomènes, doit se traduire par des variations dans l'état humoral de l'organisme. Les techniques actuelles de la biochimie permettraient peut-être de les y déceler expérimentalement et d'assigner à cette mise en défense des origines moins hypothétiques.

CHAPITRE VI

ETUDE COMPARATIVE DU POUVOIR TOXIQUE DE CHLORHYDRATES DE MORPHINE D'ORIGINES DIFFERENTES

1° Tous les travaux poursuivis au Laboratoire d'hydrologie ont été basés, par nos prédécesseurs et par nous-même, sur l'emploi comme agent toxique de chlorhydrate de morphine fabriqué antérieurement à l'année 1939.

La production actuelle fournit un sel doué de propriétés quantitativement quelque peu différentes [30]. Nous avons cherché à éviter, dans nos travaux, l'utilisation de cette dernière sorte, en effet moins toxique, pour ne pas nuire à l'unité de l'ensemble des recherches par la modification de l'un des facteurs expérimentaux.

Nous fûmes toutefois obligé d'y avoir recours, croyant avoir épuisé toutes les ressources possibles. Ces ressources étaient dues à l'amabilité de plusieurs de nos confrères, qui voulurent bien nous céder leurs réserves de morphine datant d'avant la guerre. Par la suite, nous découvrîmes une nouvelle possibilité d'approvisionnement, et abandonnâmes le produit actuel.

Nous n'eûmes pas à regretter ce changement momentané: comme on va le voir, il nous a fourni, en plus d'un examen des propriétés toxiques de ce chlorhydrate de morphine, la matière d'une étude critique de la méthode employée dans nos recherches.

2° Détermination de la dose mortelle pour le lapin d'un chlorhydrate de morphine de fabrication récente.

L'emploi occasionnel d'un produit de fabrication récente dans les expériences s'était traduit par une brusque incohérence des résultats obtenus. Ceci nous avait induit à lui prêter un pouvoir toxique probablement inférieur à celui déterminé en 1934 sur du chlorhydrate de morphine par MM. Creyx et Lassalle-Saint-Jean [31]. Il correspondait au chiffre de 0,335 g. par kilo d'animal pour la dose sûrement mortelle au lapin normal.

Nous avons commencé la série d'expériences à cette même dose. Il fallut effectivement la faire varier dans le sens de l'augmen-

tation. La technique expérimentale est celle habituellement utilisée, à cela près qu'il n'y avait pas injection d'une solution protectrice ou favorisante avant l'injection du toxique. La deuxième prise de sang est faite après cette dernière.

Signalons que le chlorhydrate de morphine est actuellement livré sous forme de poudre. Il était autrefois aggloméré en cubes, et sa solubilité dans l'eau paraissait légèrement supérieure.

Le tableau XI porte les caractéristiques de cette série d'expériences. A la dose de 0,335 g. : survie de l'animal. Nous aug-

TABLEAU XI

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
136	2,120	♀	0,335	0,71	97	122	132	150	191	260	296	308	348	340	
137	2,366	♀	0,345	0,815	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
138	2,313	♀	0,355	0,82	95	119	125	162	196	203	215	226	232	230	
139	2,506	♀	0,365	0,915	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
140	2,311	♀	0,365	0,845	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
141	2,304	♀	0,365	0,84	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
142	2,090	♀	0,365	0,765	98	89	111	129	169	209	236	mort	—	—	Mort dans les 2 h.
143	2,276	♀	0,360	0,82	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

mentons cette dose de 0,01 g. par kilo : survie. A 0,335 g. : survie également. Pour 0,365 g., nous obtenons enfin quatre morts successives. Afin de serrer de plus près le chiffre exact, nous rétrogradons de 0,005 g., l'animal survit.

La valeur de la dose mortelle pour une série de quatre animaux s'établit donc à 0,365 g. par kilo, par voie sous-cutanée. C'est une augmentation de 0, 03 g. par kilo sur le chiffre de la dose mortelle de chlorhydrate de morphine antérieurement utilisée.

3° Les signes de l'intoxication sont identiques à ceux observés par MM. Creyx et Lassalle-Saint-Jean [31] : hypotonie musculaire dans l'heure suivant l'injection, chute de la température, respiration accélérée, puis violentes crises épileptiformes. Si l'animal ne résiste pas, sa mort survient en général dans les deux heures.

Nous avons suivi également les variations de l'hyperglycémie provoquée par l'intoxication, et nos observations sur ce point ne diffèrent pas de celles de MM. Creyx et Cazaux [32]. Il y a chute de la glycémie, après passage par un maximum, chez les animaux qui résistent, vers la fin de la deuxième heure. Chez ceux qui succombent, la glycémie ne cesse d'augmenter.

4° Conclusions : L'emploi du chlorhydrate de morphine actuellement fourni par l'industrie ne doit pas présenter d'autres inconvénients que de nécessiter une mise au point des chiffres caractérisant sa toxicité. Elle est atténuée quantitativement, mais non qualitativement, par rapport au produit de fabrication ancienne.

Etude critique des méthodes employées.

1° Lorsque nous entreprîmes la détermination dont nous venons d'exposer les résultats, nous avions déjà commencé l'examen des variations du pouvoir anagotoxique des solutions mixtes de chlorures de calcium et de potassium en fonction du rapport quantitatif y existant entre ces éléments. L'idée nous vint de la poursuivre en utilisant parallèlement les deux sortes de chlorhydrate de morphine, dont nous connaissions maintenant les doses mortelles de base.

La recherche des pouvoirs anagotoxiques suppose l'emploi d'un produit de toxicité connue et constante. Nous avons voulu reprendre quelques-uns de nos travaux en y faisant varier un facteur expérimental : la valeur de la toxicité. Nous pensions que la comparaison des différents résultats devrait nous renseigner sur la valeur et la cohérence de la méthode de détermination des doses mortelles. Elle nous confirmerait aussi l'absence d'inconvénients à l'emploi — inéluctable à plus ou moins longue échéance — du sel de morphine actuellement fabriqué.

Répétons que cette méthode nous fait augmenter ou diminuer de 0,005 g. par kilo les doses de toxique injecté, jusqu'à obtenir la mort de quatre animaux à la même dose. Si ces animaux se trouvent sous l'influence d'un agent ago ou anagotoxique, l'élévation ou l'abaissement de la dose mortelle par rapport à la dose mortelle de base chiffre le pouvoir ago ou anagotoxique de cet agent.

Ce nombre cherché de quatre animaux succombant ne peut bien évidemment conférer à la dose mortelle ainsi déterminée qu'une valeur de probabilité. Cette probabilité peut-elle être considérée comme suffisante dans la pratique ? C'est ce que nous essaierons de dégager de nos observations.

2° Nous avons recherché la dose mortelle du chlorhydrate de morphine de production récente après injections aux animaux des deux solutions de chlorures de calcium et de potassium, à 3 milliéquivalents par litre, dans lesquelles le rapport Ca/K se trouve respectivement égal à 1 et 2.

La dose mortelle de sel toxique de production ancienne, pour ces deux solutions, est identique, égale à 0,505 g. par kilo. Nous avons exposé les détails de sa détermination au chapitre IV, ainsi que le mode de préparation des solutions.

Nous avons pensé nous éviter ici une partie des tâtonnements

TABLEAU XII

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
157	1,886	♀	0,55	1,05	85	80	81	105	121	172	194	201	183	184	
159	2,203	♂	0,56	1,235	95	96	102	127	153	186	197	207	229	213	Mort dans les 2 h.
162	1,686	♂	0,56	0,945	95	101	104	118	127	172	191	206	mort	—	Mort dans les 2 h.
164	1,988	♀	0,56	1,115	85	85	87	96	108	121	127	130	131	117	Hyperglycémie minime.
168	2,050	♀	0,565	1,16	98	100	103	147	192	210	245	271	264	284	Mort dans les 2 h.
172	2,007	♂	0,565	1,135	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
175	2,248	♂	0,565	1,27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.
178	2,226	♂	0,565	1,26	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort.

en calculant le chiffre probable de la dose mortelle cherchée. Nous avons supposé exacte l'égalité suivante :

$$\frac{\text{dose mortelle après injection des solutions (Ca et K)}}{\text{dose mortelle de base}} \quad \text{(pour la morphine ancienne)}$$

$$= \frac{\text{dose mortelle après injection des solutions (Ca et K)}}{\text{dose mortelle de base}} \quad \text{(pour la morphine récente)}$$

Soit : $0{,}505/0{,}335 = x/0{,}365$, d'où $x = 0{,}550$.

TABLEAU XIII

Animal			Morphine		Glycémies (en centigrammes par litre)										Observations
N°	Poids	Sexe	Par kilo	Totale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
144	2,026	♀	0,55	1,115	95	98	101	127	155	193	219	248	269	291	Mort dans les 2 h.
148	1,656	♀	0,55	0,91	98	97	99	107	142	188	203	220	214	239	Mort dans les 3 h.
149	2,221	♂	0,55	1,22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
151	1,822	♂	0,56	1,02	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort dans les 2 h.
154	2,008	♂	0,56	1,125	82	90	85	108	119	151	194	221	253	264	Mort.
158	1,743	♀	0,56	0,98	80	80	79	111	149	176	179	184	160	mort	Mort dans les 2 h.
160	2,090	♂	0,56	1,17	91	98	102	118	142	173	187	190	197	155	Mort dans les 2 h.
161	1,896	♂	0,555	1,055	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Nous avons donc commencé les expériences à cette dose de 0,550 g. par kilo. De fait, elles ne nécessitèrent pas un abaissement des doses de toxique au-dessous de cette valeur, et nous épargnâmes de nombreux animaux.

L'injection des solutions protectrices avait lieu 15 minutes avant celle du poison. Le tableau XII concerne l'étude de la solution dont le rapport Ca/K est égal à 1. La dose mortelle s'établit à 0,565 g. par kilo. Le tableau XIII, celle de la solution de rapport Ca/K égal à 2. La dose mortelle s'établit à 0,560 g.

3° Mettons en regard les résultats obtenus au cours de ces diverses séries d'expériences :

	Doses mortelles de chlorhydrate de morphine.	
	d'ancienne fabrication	de nouvelle fabrication
De base	0,335	0,365
Après injection d'une solution de rapport Ca/K égal à 1..	0,505	0,565
Après injection d'une solution de rapport Ca/K égal à 2..	0,505	0,560

On notera de prime abord, et ceci en faveur de la cohérence de la méthode, une égalité ou quasi-égalité des pouvoirs anagotoxiques des solutions de rapport Ca/K égal à 1 et 2, dans l'emploi des deux sortes du sel toxique.

Par contre, le rapport existant entre les doses mortelles de base de ces deux produits ne se trouve pas exactement conservé entre les doses mortelles trouvées dans l'étude des pouvoirs anagotoxiques des solutions.

L'échelle des doses mortelles actuellement relevées va du chiffre de 0,23 g. à celui de 0,505 g., ceci pour le chlorhydrate de morphine habituellement utilisé. La variation que nous venons de signaler est de 0,015. Dans cette échelle, elle équivaut à une erreur inférieure à 5,5 p. 100. Il nous a semblé que pareil résultat était satisfaisant, dans des recherches biologiques, étudiant des phénomènes aussi « susceptibles » que ceux de l'anagotoxie.

4° Nous croyons pouvoir conclure à une constance et à une cohérence suffisant à justifier l'emploi de cette méthode.

Pour rester dans les limites de précision que nous venons d'examiner, il conviendrait, lors de la recherche des doses mortelles par paliers successifs, de modifier l'étagement de ces paliers suivant le niveau atteint dans l'échelle des doses de toxique. Si l'élévation des doses par 0,005 g. nous semble valable pour des valeurs allant de 0,23 g. à 0,35 g. par kilo, il doit être nécessaire de passer à 0,01 g. entre 0,35 g. et 0,45 g., à 0,015 g. de 0,45 g. à 0,55 g.

Il sera possible d'intégrer aux résultats acquis précédemment ceux qui seront obtenus avec un produit de toxicité quantitativement différente — mais bien déterminée. La condition en est de respecter les limites de sensibilité de la méthode, et de ne pas essayer d'établir, entre des résultats numériquement trop proches, d'illusoires différenciations.

5° A l'appui de ce que nous venons d'avancer, nous comparerons des déterminations de pouvoir anagotoxique effectuées en double, les facteurs expérimentaux demeurant identiques.

Au chapitre II, nous avons exposé les résultats obtenus dans la recherche du pouvoir anagotoxique d'une solution minérale complexe. La dose mortelle s'était établie à 0,425 g. M. P. Cazaux, reprenant ces expériences, d'ailleurs dans un but différent, et utilisant la solution préparée par nos soins, trouva un chiffre de 0,435 g. [33]. La différence est de 0,01 g. et ne dépasse pas les limites d'erreur que nous avons considérées après une étude menée par d'autres voies.

Au chapitre V, traitant du pouvoir anagotoxique des eaux distillées, nous avons donné pour la dose mortelle, après injection d'eau distillée ordinaire, la valeur de 0,335 g. J. Rigal, ayant procédé à la même détermination, releva un chiffre identique [34].

CONCLUSIONS

De cette étude sur l'action de différentes solutions salines vis-à-vis de la toxicité du chlorhydrate de morphine chez le lapin, nous avons retenu que :

1° Toutes les solutions mises en œuvre sont douées de pouvoir anagotoxique.

2° Une solution minérale reproduisant, quant à la concentration pondérale des éléments qui s'y trouvent en quantité notable, et quant à la concentration moléculaire totale, une eau minérale naturelle, ne présente en aucune façon les mêmes propriétés phylactiques.

3° Les ions calcium et potassium sont isolément doués d'un pouvoir anagotoxique faible et égal.

Mis en présence, leurs pouvoirs respectifs se trouvent fortement augmentés. Le pouvoir anagotoxique d'une solution mixte varie suivant la valeur du rapport y existant entre les quantités actives de ses éléments. La variation ne semble pas régulière.

4° L'eau pure, agotoxique, perd ce pouvoir lorsqu'elle contient des traces d'ion cuivre.

Vu : *Le Doyen*,
Bordeaux, le 7 mars 1950.
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
L. CHELLE.

Vu, bon a imprimer
Le Président,
M. CREYX.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 mars 1950.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Cazaux. — Etudes biologiques et physico-chimiques sur diverses eaux minérales. Facteurs déterminants de l'agotoxie et de l'anagotoxie. Thèse sciences, Bordeaux, 1948.
2. G. Billard. — La phylaxie. Collection franco-britannique des Sciences médicales et biologiques, 1931.
3. Perrin et Cuénot. — Essai de quelques sels anagotoxiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929, n° 36, 1038.
4. Violle et Giberton. — Du rôle des cristalloïdes dans le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, 22 déc. 1938 à 1940.
5. Voir (1), 13 à 15.
6. M. Creyx et V. Lassalle-Saint-Jean. — Intoxication aiguë par le chlorhydrate de morphine chez le lapin normal. Recherche de la dose mortelle correspondant à l'injection du produit par différentes voies. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1934, 117, 372.
7. Voir (1), 74.
8. Trinquier. — Thèse médecine, Bordeaux, 1932-1933, n° 105, 23 à 26.
9. *Ann. de l'Inst. d'hyd. et de clim.*, 1925, 3, 213.
10. *Ann. de l'Inst. d'hyd. et de clim.*, 1941, 13, 142.
11. Denigès. — Précis de chimie analytique, Maloine, édit., Paris, 1920, 1155, p. 531.
12. R. Lagadec. — Influence de la floculation sur le pouvoir anagotoxique. Thèse pharmacie, Bordeaux, 1948, 45, 49.
13. Voir (1), 45, 31.
14. Perrin et Cuénot. — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Premier mémoire : le pouvoir anagotoxique. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1931, 29, 478.
15. M. Creyx. — La cure hydrominérale. Conférences du Lundi. Publications de l'Université de Bordeaux, 1946, 7, 69.
16. D. Santenoise, L. Merklen, C. Frank, M. Vidacovitch et R. Grandpierre. — Etude physiologique de l'action des eaux minérales, I : Problème du mode d'action des eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'hyd. et de clim.*, 1945, 16, 121.
17. Billard et Ferreyrolles. — Recherches expérimentales sur la tolérance des eaux de La Bourboule. *Ann. de la Soc. d'hyd. méd. de Paris*, 1905, 51, 70.

18. Billard. — Les propriétés biologiques des eaux thermales du centre. Communication aux Journées thermales de Clermont-Ferrand, 6 juin 1926. Analyse in *Presse therm. et clim.*, 1926, 67, 346.
19. Voir (12), 45 à 47.
20. Voir (1), 70 à 72.
21. M. Creyx, P. Blanquet, P. Cazaux, R. Lagadec. — Origine du pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'hyd. et de clim.*, 1949, 20, 61.
22. Voir (1), 22 à 31, 35.
23. Voir (2), 47.
24. Voir (1), 27, 28.
25. J. Rigal. — Radioactivité et pouvoir anagotoxique des eaux minérales. Thèse pharmacie, Bordeaux, 1948, 26, 27.
26. J. Golse. — Etude de quelques méthodes très sensibles de dosage de cuivre. Applications microchimiques à différents milieux. Thèse sciences, Bordeaux, 1933, n° 34, 152 p.
27. Voir (1), 52.
28. Voir (1), 76, 77.
29. Perrin et Cuénot. — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Deuxième mémoire : La phylaxie. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1931, 29, 717.
30. Voir (1), 18, 19.
31. Voir (6), 372, 373.
32. M. Creyx et P. Cazaux. — Morphine et glycémie chez le lapin. *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 1941, 69, 111.
33. Voir (1), 72.
34. Voir (25), 26, 27.

Dépôt légal effectué en 1950 (1er trimestre).

23392. — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1950.